

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **61246188 A**(43) Date of publication of application: **01.11.86**

(51) Int. Cl.

C07D498/06
**/(C07D498/06 , C07D221:00 ,
C07D265:00)**
(21) Application number: **60187639**(22) Date of filing: **27.08.85**(62) Division of application: **56171621**(71) Applicant: **DAI ICHI SEIYAKU CO LTD**(72) Inventor: **TANAKA YOSHIKI
HAYAKAWA ISAO**(54) **PYRIDO-1,4-BENZOXAZINE DERIVATIVE**

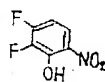
COPYRIGHT: (C)1986,JPO&Japio

(57) Abstract:

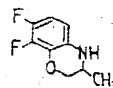
NEW MATERIAL: 9, 10-Difluoro-3-methyl-7-oxo-2, 3-dihydro-7H-pyrido[1, 2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid and its lower alkyl ester.

USE: An intermediate for ofloxacin, an antibacterial agent.

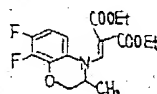
PREPARATION: For example, 2,3,4-trifluoronitrobenzene is reacted with a strong base such as potassium hydroxide, etc., in a solvent such as dimethyl sulfoxide, etc., to give a compound shown by the formula I, which is reacted with monochloroacetone in the presence of potassium iodide and catalytically reduced to give a compound shown by the formula II. Then, it is reacted with a dimethylaminomethylenemalononic ester under heating to give a compound shown by the formula III, which is heated in polyphosphoric acid or its ester to give a compound shown by the formula IV and the ester part is hydrolyzed.



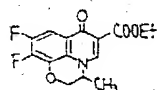
I



II



III



IV

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-246188

⑤ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)11月1日

C 07 D 498/06
//C 07 D 498/06
221:00
265:00)

6664-4C

審査請求 有 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 ピリド-1, 4-ベンゾオキサジン誘導体

⑮ 特 願 昭60-187639

⑯ 出 願 昭56(1981)10月27日

⑰ 特 願 昭56-171621の分割

⑱ 発 明 者 田 中 良 明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬研究所内

⑲ 発 明 者 早 川 勇 夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬研究所内

⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

ピリド-1,4-ベンゾオキサジン誘導体

2. 特許請求の範囲

9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸およびその低級アルキルエステル

3. 発明の詳細な説明

本発明は9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸及びその低級アルキルエステルに関し、これらは極めて優れた抗腫瘍剤として知られるオフロキサシン(9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸)の製造に有用である。

本発明の化合物の製造法は次の如くである。

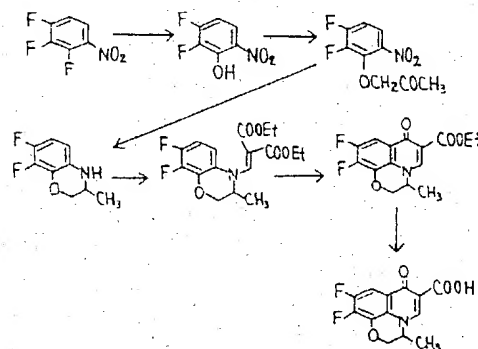
すなわち、2,3,4-トリフルオロニトロベンゼン

をジメチルスルホキシド、スルホラン等の希媒中で、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムの加量塩基の存在下に室温で攪拌すると、ニトロ基のオルト位の芳香原子が選択的に加水分解されて2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェノールが収率よく生成する。この化合物を、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムを脱酸剤として用い、触媒量の沃化カリウムの存在下にモノクロルアセトンと反応させ、得られる中間体をラネー・ニッケル、パラジウム炭等の触媒の存在下常圧で接触還元するとオキサジン環が形成されて、7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジンを収率よく得ることができる。この化合物は置換塩基のまま、または無機酸塩(例えば塩酸塩)として、ジメチルアミノメチレンマロン酸エステルと加熱すると高収率で7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)メチレンマロン酸エステルを得ることができる。この化合物をポリリン酸またはそのエステル中で加熱するとピリジン環開環反応が起こり 9,10-ジフル

4-オキシ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸エステルが得られ、これを酸または塩基中で処理するとカルボン酸のエステルが加水分解されて 9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキシ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸が得られる。

この化合物をN-メチルピペラジンと加熱反応させると、オフロキサジンが高収率で得られる(特開昭57-46388号および特開昭58-72588号参照)

実施例



計算値 C 46.76, H 3.05, N 6.06

分析値 C 46.49, H 2.96, N 5.95

上記化合物5.0gをエタノール50mlに溶かし、ラネー・ニッケル5mlを加えて常圧で接触還元する。理論量の水素を吸収させたのち、触媒を濾去し溶媒を留去する。残渣をベンゼンに溶かし、6%塩酸と振盪すると、7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン塩酸塩が析出するのでこれを遠心した。融点182~185℃ 3.5g(73.2%)。

上記塩酸塩2.0gおよびジメチルアミノメチレンマロン酸ジエチル2.5gを水酢酸20mlに加え、80~90℃で5時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ベンゼン-クロロホルム(3:2)で溶出する部分から油状物として(7,8-ジフルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)メチレンマロン酸ジエチル2.4g(74.8%)を得た。

元素分析値 $C_{17}H_{14}F_2NO_5$ として

計算値 C 57.46, H 5.39, N 3.94

2,3,4-トリフルオロニトロベンゼン20gをジメチルホルムジド100mlに溶解し、18~20℃で20%水酸化カリウム水溶液55mlを滴下し、同温度で5時間攪拌する。反応液に水500mlを加えてクロロホルムと振盪する。水層を分取し、塩酸で酸性としたのちクロロホルムで抽出する。抽出液は水洗し、芒硝で乾燥したのち、クロロホルムを留去し融点81℃の2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェノール16.9g(85.5%)を得た。

元素分析値 $C_6H_3F_3NO_2$ として

計算値 C 41.16, H 1.73, N 8.00

分析値 C 40.95, H 1.75, N 8.22

上記化合物5.8g、モノクロロアセトン5.0g、炭酸カリウム3.0gおよび炭化カリウム0.8gをアセトン100mlに加えて4時間還流する。冷後、不溶物を濾去し、溶媒を留去して残渣をベンゼンに溶かし、水洗後、芒硝で乾燥する。溶媒を留去して油状物として2-アセチルオキシ-3,4-ジフルオロニトロベンゼン8.2g(81.0%)を得た。

元素分析値 $C_8H_7F_2NO_4$ として

分析値 C 57.15, H 5.35, N 3.91

上記化合物2.0gをポリリン酸エチル20gに加えて140~145℃で1.5時間攪拌する。反応液を氷水にかけ、析出物をクロロホルムで抽出する。抽出液は5%炭酸カリウム水溶液、ついで水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を留去して融点261℃の9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキシ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸エチル1.30g(74.6%)を得た。

元素分析値 $C_{15}H_{11}F_2NO_4$ として

計算値 C 58.25, H 4.24, N 4.53

分析値 C 58.16, H 4.33, N 4.38

上記化合物2.0gを濃塩酸-酢酸(1:4)25mlに溶かし、2時間還流する。冷後、析出物を遠心し、水、エタノール、エーテルの順に洗い、乾燥し融点が300℃以上の9,10-ジフルオロ-3-メチル-7-オキシ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド [1,2,3-de]-1,4-ベンゾオキサジン-6-カルボン酸1.62g(83%)を得た。

元素分析値 $C_{15}H_9F_2NO_4$ として

特開昭61-246186(3)

計算値 C 55.57, H 3.23, N 1.98

分析値 C 55.65, H 3.19, N 5.04

出願人 第一型英株式会社